

Vyšetření likvoru – současné možnosti

MUDr. Ondřej Sobek, CSc.¹, doc. MUDr. Pavel Adam, CSc.^{1,4}, RNDr. Ing. Petr Kelbich²,
MUDr. Martina Koudelková¹, MUDr. David Doležil, Ph.D.³, MUDr. Jiří Kasík, Ph.D.⁴,
MUDr. Lenka Hajduková⁴, Mgr. Martin Krušina², MUDr. Maria Hybelová¹

¹Laboratoř pro likvorologii a neuroimunologii – Topelex s.r.o., expertní pracoviště SEKK, Ústřední vojenská nemocnice, Praha

²Oddělení klinické biochemie, hematologie a imunologie Nemocnice Kadaň s.r.o., Kadaň

³Neurologická klinika 3. LF UK a FN KV, Praha

⁴Neurologické oddělení ÚVN, Praha

Přehledový článek podává informaci o v současné době dostupných biochemických, cytologických, imunologických a mikrobiologických metodikách vyšetření mozkomíšního moku – likvoru. Jsou rozlišena základní a statimová vyšetření a parametry rozšířené specializované likvorologie. Je doporučen základní algoritmus laboratorního vyšetření likvoru s přihlédnutím ke konkrétní neurologické diagnóze.

Klíčová slova: mozkomíšní mok – likvor, cytologie, proteinogram, neuroimunologie, mikrobiologické vyšetření.

Evaluation of cerebrospinal fluid – current potentials

In this review article, general information is expressed concerning available biochemical, cytological, immunological and microbiological methodologies of cerebrospinal fluid evaluation. Basic and advanced criteria of investigation are distinguished, including advanced parameters of CSF. Basic algorithm of laboratory evaluation of CSF is recommended, in association with concrete neurological diagnosis.

Key words: cerebrospinal fluid, cytology, proteins, neuroimmunology, microbiological evaluation.

Neurol. pro praxi 2009; 10(5): 280–284

Seznam zkratk

CB – celková bílkovina

KEB – koeficient energetické bilance

CNS – centrální nervový systém

Cl – chloridy

SAK – subarachnoidální krvácení

CT – počítačová tomografie

MGG – barvení dle May-Grünwald a Giemsa-Romanowski

Q alb – albuminový kvocient

IgG – imunoglobulin G

IEF – izoelektrická fokuzace

ORO – olejová červec

IgA – imunoglobulin A

IgM – imunoglobulin M

FLC – volné lehké řetězce imunoglobulinů

RS – roztroušená skleróza

CRP – C-reaktivní protein

PNS – periferní nervový systém

NSE – neuronspecifická enoláza

CJD – Creutzfeldt-Jacobova choroba

BTP – beta-trace proteinu

AI – antibody index

CSF – rozmezí koncentrací likvoru

S – rozmezí koncentrací v séru

Q – kvocient (likvor/sérum)

HZV, VZV – virus herpes zoster, varicella zoster

HSV – herpes simplex virus

ATB – antibiotika

PCR – polymerázová řetězová reakce

CMV – cytomegalovirus

EBV – Epstein-Barrové virus

Úvod

Z praktických důvodů je vhodné rozdělit vyšetření likvoru na základní parametry, dostupné i ve statimovém režimu, které by měl zajišťovat standardně příslušný laboratorní komplement daného neurologického či neurochirurgického oddělení, a dále pak na parametry speciální, spadající již do kompetence samostatné likvorologické laboratoře s odpovídajícím přístrojovým a personálním vybavením. Jedná se totiž o výrazně multidisciplinární problematiku, kde je ku prospěchu věci kombinovat, přístup jak specialistů laboratorní medicíny – biochemiků, imunologů a mikrobiologů, tak pohled likvorologa s klinickou neurologickou zkušeností.

1) Základní parametry

Mezi základní parametry patří stanovení koncentrace celkové bílkoviny v likvoru (dále **CB**) – což je nespecifický, ale pro základní rychlou orientaci nezbytný parametr – je potřeba si totiž uvědomit, že CB podává pouze celkový a stručný pohled a orientačně informuje o míře permeability hemato-likvorové bariéry. Za tímto

parametrem pak stojí kompletní likvorový proteinogram, zahrnující však parametry prováděné v rámci specializovanějších vyšetření, viz tedy dále. Stejně tak je nutné stanovovat likvorové koncentrace **glukózy a laktátu**, přičemž lépe než hodnotit pouze jejich absolutní hodnoty, je provést výpočet koeficientu energetické bilance (KEB) (Kelbich et al., 2007). Výrazně snížené, většinou záporné hodnoty KEB pak znamenají velmi vysoký rozsah anaerobního metabolismu v likvorovém kompartmentu a prozrazují např. přítomnost oxidačního vzplanutí fagocytárních elementů. Hojný nálezn neutrofilních granulocytů v cytologii pak v takovém případě odhaluje probíhající purulentní zánětlivé postižení CNS (Adam et al., 2000; Hořejší a Bartůňková, 2005; Kelbich et al., 2007).

Pokud jde o stanovení koncentrací **chloridových aniontů** v likvoru, jejich diagnostický význam je značně omezený; koncentrace Cl⁻ klesá u bakteriálních zánětů obecně, ne pouze při tuberkulózním postižení CNS, jak se dříve tradovalo (Adam et al., 2001).

Spektrofotometrie má význam u akutního i staršího krvácení do likvorových prostor (modelově subarachnoidální krvácení – SAK), kde CT může být v 5 až 10% případů negativní. Zde pak nepřítomnost oxyhemoglobinu nesvědčí pro čerstvé krvácení, a naopak pozitivní průkaz

bilirubinu může kromě starších SAK znamenat i výraznou poruchu hemato-likvorové bariéry s hyperproteinorachií. Průkaz přítomnosti metemoglobinu (tj. hemiglobinu) může nasvědčovat krvácení do preformovaných a metabolicky uzavřených prostorů, např. se může jednat o subdurální či epidurální hematom, parenchymový hematom či o prokrváčený tumor CNS.

Celkový počet elementů je v podstatě orientační parametr s relativně nízkou výpovědní hodnotou, klinický význam má v tomto případě totiž pouze pleocytóza, tedy zvýšený počet buněk v likvoru (což je vždy patologie obecně), normální počet elementů NEMUSÍ ZNAMENAT normální cytologický nále. Z tohoto závažného důvodu zařazujeme mezi základní parametry i zhotovení trvalého cytologického preparátu v základním barvení MGG (May-Grünwald a Giemsa-Romanowski) (obrázky 1, 2) (Adam et al., 2000).

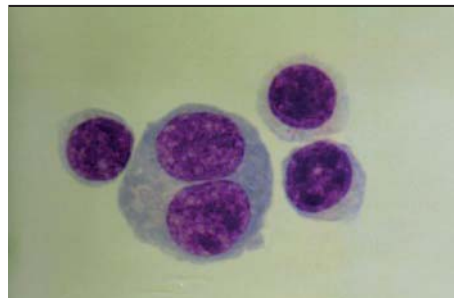
2) Parametry rozšířené likvorologie – na specializovaném likvorologickém pracovišti

Likvorová cytologie

Cytologie se zhotovením trvalého preparátu v celé škále barvení:

- základní barvení MGG umožňuje dobře identifikovat při zánětlivých postiženích jak jednotlivé leukocytární řady, tak i stupeň aktivace lymfocytární populace včetně plazmocytárních forem např. u pacientů s roztroušenou sklerózou (Zeman et al., 2001), neuroborreliózou a tedy přítomností serózního zánětu obecně (obrázek 8)
- průkaz přítomnosti vyvolávajícího mikrobiálního původce u neuroinfekcí: barvení dle Grama u bakterií (obrázek 7), alcianová modř u mykotických agens (Adam et al., 2000)
- průkaz tkáňové destrukce – barvení na lipidy olejovou červení (ORO) (obrázek 3)
- u krvácení do CNS s průnikem krve do likvorových prostor (modelově subarachnoidální

Obrázek 1. Základní barvení – lymfocytární celulóze – serózní zánět



krvácení) – barvení na přítomnost trojmocného železa Fe 3+ (reakce na berlínskou modř) – (obrázek 4)

- onkologické postižení CNS – maligní infiltrace mening vyžaduje další specializovaná barvení, např. barvení na nukleoly toluidinovou modř za konkrétního pH (obrázek 5) a barvení dle Papanicolaou (PAP) (obrázek 6).

Likvorový proteinogram a imunologické parametry likvoru

V rámci podrobného **likvorového proteinogramu** je nutno stanovit nejprve koncentrace **albuminu** v likvoru a v krvi a výpočet albuminového kvocientu (Q Alb) – ten určuje obvykle míru permeability **hemato-likvorové bariéry** a je věkově závislý – viz. tabulka 1 (Felgenhauer, 1998).

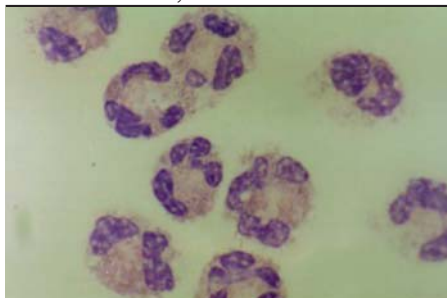
Mezi základní imunologické parametry patří na prvním místě **imunoglobuliny**.

Absolutní koncentrace imunoglobulinů v likvoru nemají sami o sobě větší informačního významu. Důležitý je až průkaz jejich intratekální produkce. Ten se provádí buď výpočty dle Reibera (Reiber, 1994), stanovením IgG (imunoglobulin G) indexu, nebo vyšetřením likvoru a krve izoelektrickou fokuzací. Odhad míry intratekální syntézy imunoglobulinů výpočtem je založen na předpokladu jejich výraznějších kvantitativních změn v likvoru. Při mírných koncentračních změnách imunoglobulinů a např. výrazně porušené hemato-likvorové bariéry s vysokým Q Alb tak tyto výpočtové vztahy nemusí intratekální produkci odhalit. Za „zlatý standard“ průkazu intratekální syntézy příslušného imunoglobulinu lze považovat vyšetření likvoru a krve izoelektrickou fokuzací (**IEF**). Používá se IEF s následným stříbřením, imunofixací či blottingem (obrázek 9). (Adam et al., 2001; Deisenhammer, et al., 2006; Felgenhauer, 1998; Freedman et al., 2005; Lamers et al., 1995; Reiber et al., 1994).

V současné době je již technicky možné stanovit oligoklonální produkci metodou izoelektrické fokuzace nejen ve třídě **IgG**, ale i **IgA**, **IgM** (obrázek 10) a volné lehké řetězce (viz dále).

Stanovení volných lehkých řetězců imunoglobulinů (**FLC**) kappa a lambda je rozhodně

Obrázek 2. Základní barvení – granulocytární celulóze – hnisavý zánět



Tabulka 1. Závislost hodnoty Q alb na věku

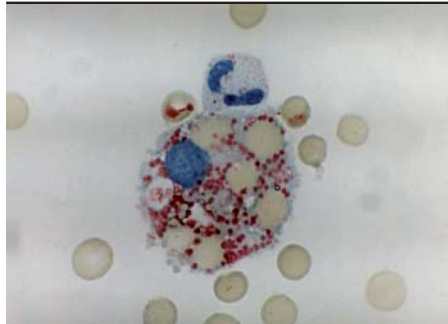
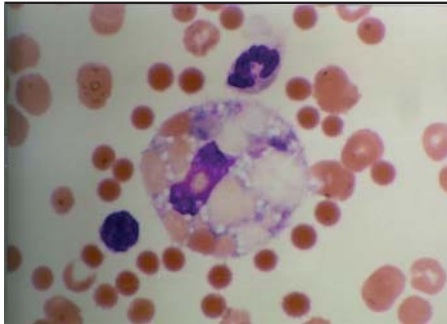
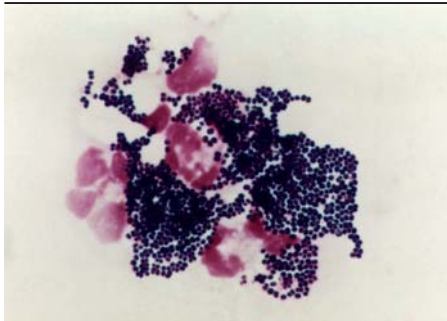
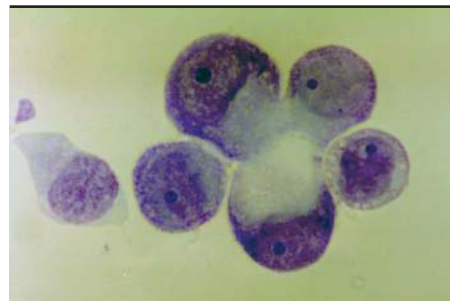
Permeabilita hemato-likvorové bariéry		
věk	Q _{alb}	
	průměr	rozsah
0–2 týdny	12,6	5,6–23,2
1–4 týdny	10,2	7,6–16,4
1–3 měsíce	5,3	2,3–10,6
3–6 měsíc	3,1	2,0–4,8
6–12 měsíc	2,5	1,4–4,5
1–10 roků	1,9	1,0–4,5
11–18 roků	2,3	1,0–5,0
18–30 roků	3,7	1,7–5,7
31–40 roků	4,0	1,8–6,2
41–50 roků	4,6	2,0–7,2
51–60 roků	5,5	2,1–8,9
61–70 roků	5,6	2,2–9,9

Q alb – albuminový kvocient, bezrozměrná hodnota

důležité v rámci neuroimunologické diagnostiky – jejich stanovování je doporučeno v britských guidelines pro vyšetřování pacientů s roztroušenou sklerózou (RS) (Freedman et al., 2005). Průkaz intratekální syntézy volných lehkých řetězců imunoglobulinů má u pacientů s RS cca 92% senzitivitu. Je to sice méně než obvykle udávaná až 95% senzitivita průkazu intratekální oligoklonální syntézy IgG, ale jelikož se můžeme setkat s přítomností intratekální oligoklonální syntézy jak lehkých řetězců, i u pacientů s RS bez prokázané syntézy IgG, lze konstatovat, že vyšetření intratekální oligoklonální syntézy ve více třídách imunoglobulinů je zjevně senzitivnější (Freedman et al., 2005; Lamers et al., 1995; Zeman et al., 2002).

Ke stanovení podrobného likvorového proteinogramu patří i proteiny mající význam jako **zánětlivé markery** (transferin-TRF, prealbumin-PAB, orosomukoid-AAG, CRP, komplement, beta2 microglobulin) a destruktivní markery (apolipoproteiny) – viz tabulka 2 (Adam et al., 2001; Adam, Sobek, Táborový, 2003; Hořejší a Bartůňková, 2005; Krejsek a Kopecký, 2004; Sobek a Adam, 2003; Sobek, Adam, Svatoňová, 2007; Zeman et al., 2000).

Cytokiny, tj. interleukiny, chemokiny a tumornekrotizující faktory jsou významné jako aktivátory a inhibitory zánětlivé fáze, uplatňují se při veškeré mezibuněčné komunikaci v organismu. Posun jejich koncentrací v likvoru lze pozorovat u zánětlivých onemocnění CNS, u degenerací i ostatních chorob CNS a PNS periferní nervový systém, popsány jsou i u Creutzfeldt-Jacobovy choroby (Stoeck, Bodemer, Zerr, 2006). Konkrétní hodnoty likvorových koncentrací cytokinů u zá-

Obrázek 3. Olejová červeň – průkaz lipofágů**Obrázek 6.** Barvení PAP – nádorová buňka**Obrázek 4.** Základní barvení– SAK**Obrázek 7.** Barvení dle Grama – G+ koky**Obrázek 5.** Barvení na nukleoly – maligní infiltrace**Obrázek 8.** Základní barvení – plazmocyt a segmenty

nětlivých onemocnění CNS i hodnoty fyziologické jsou již běžně v literatuře dokumentovány (Maier et al., 2005), takže stanovení těchto parametrů v likvoru se pomalu posouvá do běžné klinické rutiny, jako již řadu let představuje jejich stanovení v krvi v imunologické praxi.

Samostatnou kapitolu představuje detekce **onkoneurálních autoprotilátek** v likvoru a v krvi. Tyto protilátky vznikají v rámci zánětlivé odpovědi na přítomnost nádorového bujení v organizmu. Krom antigenů nádorové tkáně jsou ale namířené také proti antigenním strukturám fyziologicky se vyskytujícím v nervové tkáni, např. proti jaderným neuronálním antigenům, cytoplasmě Purkyňových buněk mozečku, synaptické membráně aj. (anti-Hu, anti-Ri, anti-Yo, Anti-amphihysin atd.). Klinický význam jejich stanovení leží v diagnostice neurologických paraneoplastických syndromů (limbická encefalitida, mozečková paraneoplastická degenerace aj.) (Doležil, Štourač, Hromada, 2000; Štourač, 1998; Voltz, 2004).

Významným likvorologickým parametrem jsou tzv. **strukturální proteiny CNS**, např. protein **14-3-3**, **NSE** (neuron-specifická enoláza), **S-100b**, **tau-protein**; je vhodné je stanovit k průkazu přítomnosti tkáňové léze obecně (Sobek, Adam, Svatoňová, 2007), „specifický“ význam je u CJD (Creutzfeldt-Jacobova choroba). Do stejné skupiny patří i tzv. „**likvorový triplet**“ (stanovení tau-proteinu, fosforylovaného tau-proteinu, beta-amyloidu). Při podezření na Alzheimerovu demenci se jedná

o velice přínosné parametry (tzv. biomarkery demence). Toto perspektivní vyšetření však v současné době naráží na problém neproplácení zdravotními pojišťovnami.

Průkaz **likvorey** (únik likvoru z likvorových cest): za současný standard lze považovat imunonefelometrické stanovení koncentrace β -trace proteinu (BTP) v příslušném biologickém materiálu, paralelně i v séru pacienta z důvodu výpočtu kvocientu BTP, jehož zvýšení nad příslušnou úroveň ($Q > 2$) odhaluje přítomnost likvoru v analyzovaném biologickém vzorku a znamená průkaz likvorey. Vzhledem k intrakrálnímu původu a tedy relativ-

ně vysoké koncentraci tohoto proteinu v likvoru (běžně kolem 15 mg/l), při nízké sérové hodnotě (0,33–0,59 mg/l) je metoda dostatečně senzitivní a rychlost metodiky umožňuje i např. vyšetření perioperačně (Kleine, Damm, Althaus, 2000).

Starší elektroforetické metody spočívající v detekci desialotransferinu je možno vzhledem k technické, časové a interpretační náročnosti považovat za překonané.

Mikrobiologické vyšetření likvoru

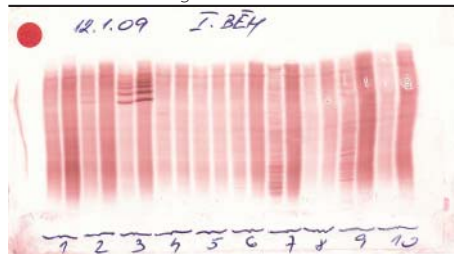
Vyšetřením **specifických protilátek** proti příslušným patogenním agens v likvoru sledujeme

Tabulka 2. Normální rozmezí koncentrací vybraných proteinů v likvoru a séru, včetně hodnot kvocientu likvor/sérum

	CSF(mg/l)	S(g/l)	Q
IgG	(12–40)	(7–15)	5,617
IgA	(0,2–2,1)	(0,8–4)	1,037
IgM	(0,2–1,2)	(0,4–2,6)	5,500
CRP	(0–40)	(0–5)	0,500
Haptoglobin	(0,5–2,0)	(0,2–5)	3,356
Transferrin	(7–22)	(1,9–3,8)	7,106
Prealbumin	(12–27)	(0,1–0,4)	14,960
Orosomukoid	(1,5–4,5)	(0,3–1,3)	1,350
Albumin	(120–300)	(35–50)	9,483
Apo A-I	(1,5–3)	(1–2)	13,930
Apo B	(0,5–2)	(0,8–1,17)	4,447
C3	(0,5–5,0)	(1,2–2,3)	0,024
C4	(0,8–2,5)	(0,2–0,4)	1,737

CSF – rozmezí koncentrací v likvoru, S – rozmezí koncentrací v séru, Q – kvocient (likvor/sérum). Hodnoty CRP v likvoru jsou $\mu\text{g/l}$, v séru mg/l

Obrázek 9. IEF – IgG



eventuální nepřímý průkaz těchto agens v CNS na základě specifické protilátkové odpovědi.

Při nepřímém průkazu infekčních agens v likvoru je vždy nutné vyšetřovat s likvorem i paralelní vzorek krve (sérum). K posouzení intratekální syntézy specifických protilátek je totiž nutné vypočítat tzv. protilátkový index (AI – antibody index), který je podílem kvocientů specifických a celkových protilátek dané třídy, s použitím Reiberovy rovnice (Felgenhauer, 1998; Reiber, 1994). Detekce specifických protilátek v likvoru a v krvi proti příslušným patogenním agens se obvykle provádí metodou ELISA, a potvrzuje se metodou Western blot. Zde je nutno zmínit metodologickou komplikovanost těchto stanovení v likvoru, vyžadujících např. speciální „likvorové“ kalibrace a kvantitativní vyjádření, vzhledem k nutnosti výše uvedených výpočtů AI.

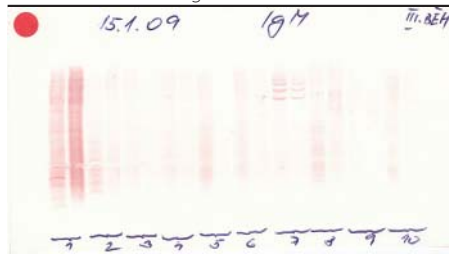
Specifitu likvorových vyšetření by mohla zvýšit tzv. **MZRH reakce** (stanovení i. t. produkovaných protilátek proti viru spalniček, HZV, viru zarděnek a HSV, a to bez zjevné účasti těchto patogenních agens v etiopatogenezi onemocnění). Klinický význam zde spočívá v odhalení polyspecifické aktivace imunitního systému v kompartmentu CNS, obvyklou pro autoimunitní choroby, např. i pro roztroušenou sklerózu. (Štourač a Bednářová, 2000).

Při interpretaci nálezů je potřeba mít na paměti i určité odlišnosti v chování imunitního systému v „imunoprivilegovaném“ prostředí CNS – např. možnost relativně dlouhodobé perzistence syntézy IgM u některých neuroinfekcí (např. u neuroborreliózy) v likvorovém kompartmentu (Bednářová, Štourač, Adam, 2005; Felgenhauer, 1998).

Kultivační vyšetření likvoru naráží na několik technických i biologických problémů: na finální výsledek kultivace obvykle nemůže klinik čekat pro akutní nebezpečí z prodlení (Roine et al., 2008). U pacientů doposud neléčených ATB je záchytnost kolem 70 %, po jejich nasazení se již možnost kultivačního průkazu infekčního agens v likvoru velmi významně snižuje.

Vyšetření likvoru metodou **PCR** na přítomnost genetického materiálu virů a bakterií je nezbytné u infekcí, kde je akutní nebezpečí z prodlení, např. se jedná o viry z čeledi Herpesviridae

Obrázek 10. IEF – IgM



(zejm. HSV-1 či CMV encefalitida), kde rychlý vývoj postižení CNS předbývá možnost včasné detekce specifických protilátek, dále u některých virových i bakteriálních infekcí s problematickým průkazem specifických protilátek (enterovirové neuroinfekce, EBV, *Chlamydia sp. aj.*). Celkově se jistě jedná o metodologii pro likvorologii velmi významnou. Je třeba v této souvislosti mít ale na paměti, že se jedná o metodiku prokazující, resp. identifikující konkrétní infekční agens a že na ní tudíž nelze stavět odpověď na obecnou klinickou otázku: infekční záněť v CNS – ano či ne?! (Aurelius et al., 1991; Deisenhammer et al., 2006; Sobek, Adam, Svatoňová, 2007; Tavakoli et al., 2008).

Doporučený algoritmus likvorologického vyšetření

Zkratky a vysvětlivky viz předchozí text.

Zánětlivá onemocnění nervového systému:

- neuroinfekce
 - serózní
 - hnisavé
- onemocnění autoimunitní
 - CNS: RS, akutní demyelinizační encefalomyelitida (ADEM), brain lupus
 - PNS: polyradikuloneuritidy (AIDP/CIDP a varianty)
 - vaskulitidy – primární angiitida CNS (PACNS).

Indikovaná vyšetření likvoru

- Základní biochemie: posouzení oxidativního vzplanutí granulocytů.
- Kvantitativní a kvalitativní cytologie: základní rozlišení serózní x purulentní záněť, identifikace bakterií, mykotických agens, prvoků.
- Proteinogram: imunoglobuliny (celkové stanovení nutné i k výpočtu intratekální syntézy specifických protilátek).
- Zánětlivé markery (vč. cytokinů) – aktivita zánětu.
- Markery destruktce – zánětlivé postižení parenchymu CNS (encefalitida, myelitida).

- IEF: intratekální syntéza – u chronického zánětu jak autoimunitního (RS), tak chronické neuroinfekce.
- Specifické protilátky: (u RS, AIDP/CIDP v rámci diff. dg. vč. borreliových protilátek, MZRH reakce, autoprotilátky – antigangliosidové, onkoneurální).
- PCR: zejména virové neuroinfekce, či agens s obtížným nepřímým průkazem.

Nádorové postižení CNS:

- leukemická/karcinomatózní meningeální infiltrace
- paraneoplastické neurologické syndromy.

Indikovaná vyšetření likvoru

- Kvantitativní a kvalitativní cytologie: identifikace nádorových elementů.
- Proteinogram: imunoglobuliny (paraneoplastická imunitní reakce).
- Zánětlivé markery vč. cytokinů (paraneoplastická imunitní reakce).
- Markery destruktce (postižení parenchymu CNS).
- Nádorové markery (orosomukoid, beta2-microglobulin...).
- IEF intratekální syntéza (paraneoplastická imunitní reakce).
- Onkoneurální protilátky.

Cévní mozkové příhody:

- SAK (subarachnoidální krvácení)

Indikovaná vyšetření likvoru

V rámci diferenciální diagnostiky mezi SAK a meningitidou, monitorování likvorových drenáží po SAK:

- základní biochemie: spektrofotometrie (hemoglobin, bilirubin)
- kvantitativní a kvalitativní cytologie: základní rozlišení krvácení či záněť (meningitida)
- proteinogram: imunoglobuliny
- zánětlivé markery
- event. specifické protilátky, PCR při zánětlivém nálezu k identifikaci původce.

Neurodegenerativní choroby – diagnostika demencí:

- biomarkery Alzheimerovy demence
- CJD
- chronický záněť CNS
- paraneoplastický neurologický syndrom.

Indikovaná vyšetření likvoru

- Kvantitativní a kvalitativní cytologie: k vyložení nádorové infiltrace.

- Proteinogram: strukturální proteiny – likvorový triplet.
- Imunoglobuliny (k vyloučení chronického zánětu CNS).
- Zánětlivé markery vč. cytokinů (k vyloučení chronického zánětu CNS).
- IEF: intratekální syntéza – (k vyloučení chronického zánětu CNS).
- Specifické protilátky: (zejm. borreliové protilátky, neurolues.).
- Onkoneurální protilátky (příp. paraneoplastický syndrom jako příčina demence).

Likvorea

Indikovaná vyšetření likvoru

Beta trace protein (BTP).

Závěr

Likvor – mozkomíšni mok má nezastupitelný význam v neurologické i neurochirurgické diagnostice u řady poruch centrálního, ale i periferního nervového systému – od zánětů, infekčních i autoimunitních, přes subarachnoidální krvácení po nádorové infiltrace CNS a neurodegenerativní choroby.

Portfolio dostupných likvorových parametrů je v současné době již velmi rozsáhlé, jak ostatně demonstruje tento článek, a další nové možnosti budou jistě i nadále přibývat, s rozvojem nových analytických metod obecně.

V tomto kontextu není tedy možné a ani smysluplné, požadovat kompletní likvorologickou diagnostiku po všech typech laboratoří. Proto byly v tomto článku vymezeny pojmy jednak tzv. základní a statimové likvorologie, kterou by měl poskytovat běžně každý laboratorní nemocniční komplement, a dále pak specializovaná likvorologická diagnostika, jako rozšiřující a doplňující nadstavba zajišťovaná samostatnou likvorologickou laboratoří. Požadavkem na specializovanou likvorologickou laboratoř pak ale nemůže být pouze vysoce specializovaná laboratorní diagnostika a fundovaná interpretace nálezů, ale nezbytně i dostupnost těchto služeb v co nejkratším čase a pro co nejširší spektrum klinických pracovišť.

Literatura

1. Adam P, Sobek O, Táborský L. Orosomucoid (alpha1-glykoprotein) Levels in MS Patients Subgroups. *Clinica Chimica Acta* 2003; 334(1–2): 107–110.
2. Adam P, Táborský L, Průcha M, Sobek O, Kratochvíla J, Zeman D: Cerebrospinal Fluid Cytology. A Monograph. Medica News Publishers, Prague 2000.
3. Adam P, Táborský L, Sobek O, Hildebrand T, Kelbich P, Průcha M, Hyánek J. Cerebrospinal Fluid. *Advances in Clinical Chemistry* 2001; 36: 1–62.
4. Aurelius E, Johansson B, Sköldenberg B, Staland A, Forsgren M. Department Rapid diagnosis of herpes simplex encephalitis by nested polymerase chain reaction assay of cerebrospinal fluid. *Lancet*. 1991 Jan 26; 337(8735): 189–192.
5. Bednářová J, Štourač P, Adam P. The diagnostic relevance of immunological variables in neuroborreliosis and multiple sclerosis. *Acta Neurologica Scandinavica* 2005; 112: 97–102.
6. Deisenhammer F, Bartoš A, Egg R, Gilhus NE, Giovannoni G, Rauer S, Sellebjerg F. Guidelines on routine cerebrospinal fluid analysis. Report from EFNS task force. *European Journal of Neurology* 2006; 13: 913–922.
7. Doležil D, Štourač P, Hromada J. Paraneoplastické syndromy postihující centrální a periferní nervový systém. *Trendy v medicíně* 2000; 2: 57–61.
8. Felgenhauer K. Laboratory diagnosis of neurological diseases Laboratory diagnosis of neurological diseases, pp. 1317–1327. In: Thomas L: *Clinical Laboratory Diagnostics*. A Monograph. TH-Books, Frankfurt/Main 1998.
9. Freedman MS, Thompson EJ, Deisenhammer F, Giovannoni G, Grimsley G, Keir G, Öhman S, Racke MK, Sharief M, Sindic CJM, Sellebjerg F, Tourtelotte WW: Recommended standard of cerebrospinal fluid analysis in the diagnosis of multiple sclerosis. A Consensus Statement. *Archives of Neurology* 2005; 62: 865–870.
10. Hořejší V, Bartůňková J. *Základy imunologie*. Triton, Praha 2005.
11. Kelbich P, Koudelková M, Machová H, Tomaškovič M, Vachata P, Kotalíková P, Chmelíková V, Hanuljaková E: Význam urgentního vyšetření CSF pro včasnou diagnostiku neuroinfekcí. *Klinická mikrobiologie a infekční lékařství* 2007; 13: 9–20.
12. Kleine TO, Damm T, Althaus H. Quantification of β -trace protein and detection of transferrin isoforms in mixtures of cerebrospinal fluid and blood serum as models of rhinorrhea and otorrhea diagnosis. *Journal of Analytical Chemistry* 2000; 366: 382–386.
13. Krejsk J, Kopecký O. *Klinická imunologie*. NUCLEUS, Hradec Králové 2004.
14. Lamers KJB, Wevers RA. Cerebrospinal Fluid Diagnostics: Biochemical and Clinical Aspects. *Klinická biochemie a metabolismus* 1995; 24: 63–75.
15. Maier B, Laurer HL, Rose S, Buurman WA, Marzi I. Physiological Levels of pro- and anti-inflammatory mediators in cerebrospinal fluid and plasma: A normative Study. *Journal of Neurotrauma* 2005; 22: 822–835.
16. Reiber H. The hyperbolic function: a mathematical solution of the protein flux/CSF flow model for blood-CSF barrier function. *Journal of Neurological Science* 1994; 126: 243–245.
17. Reiber H, Thompson EJ, Grimsley G, Bernardi G, Adam P, Monteiro de Almeida S, Freedman P, Keir G, Lammers L,

Liblau R, Menna-Barreto M, Sa MJ, Seres E, Sindic CJM, Teelken A, Trendelenburg C, Trojano M, van Antwerpen M, Verbeek MM. Quality Assurance for Cerebrospinal Fluid Analysis: International Consensus by an Internet-Based Group Discussion. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine* 2003; 41: 331–337.

18. Roine I, Saukkoriipi A, Leinonen M, Peltola H. LatAm Meningitis Study Group. Microbial genome count in cerebrospinal fluid compared with clinical characteristics in pneumococcal and Haemophilus influenzae type b meningitis in children. *Diagnostic Microbiology and Infectious Diseases* 2009; 63(1): 16–23.

19. Sobek O, Adam P. Letter to the editors: On Seyfert S, Kunzmann V, Schwertfeger N, Koch HC, Faulstich A. Determinants of lumbar CSF protein concentration. *Journal of Neurology* 2003; 3(250): 371–372.

20. Sobek O, Adam P, Svatoňová J. Letter to the Editor – Comments on published article by F. Deisenhammer, et al. *European Journal of Neurology* 2007; 14: 1468.

21. Stoeck K, Bodemer M, Zerr I. Pro- and anti-inflammatory cytokines in the CSF of patients with Creutzfeldt-Jacob disease. *Journal of Neuroimmunology* 2006; 172: 175–181.

22. Štourač P. Antineuronální autoprotilátky vůči antigenům centrálního nervového systému detekované metodou Western blot a imunofluorescencí u pacientů s myasthenia gravis a Lambertovým-Eatonovým myastenickým syndromem. *Klinická biochemie a metabolismus* 1998; 6(27): 207–209.

23. Štourač P, Bednářová J. Intratekální, antivirová a oligoklonální IgG syntéza u sclerosis multiplex a její význam v diferenciální diagnostice neurologických onemocnění. *Klinická biochemie a metabolismus*. 2000; 8(29): 204–208.

24. Tavakoli NP, Wang H, Nattanmai S, Dupuis M, Fusco H, Hull R. Detection and typing of enteroviruses from CSF specimens from patients diagnosed with meningitis/encephalitis. *Journal of Clinical Virology* 2008; 43(2): 207–211.

25. Voltz R. Paraneoplastic neurological syndromes: An update on diagnosis, pathogenesis and therapy. *The Lancet Neurology* 2004; 1: 294–305.

26. Zeman D, Adam P, Kalistova H, Sobek O, Anđel J, Anđel M. Cerebrospinal Fluid Cytological Findings in Multiple Sclerosis. A Comparison Between Patient Subgroups. *Acta Cytologica* 2001; 45: 51–59.

27. Zeman D, Adam P, Kalistova H, Sobek O, Kelbich P, Anđel J, Anđel M. Transferrin in patients with multiple sclerosis: a comparison among various subgroups of multiple sclerosis patients. *Acta Neurologica Scandinavica* 2000; 101: 89–94.

28. Zeman D, Vaníčková Z, Benáková H, Havrdová E. Volné lehké řetězce typu kappa v likvoru a séru. *Klinická biochemie a metabolismus*. 2002; 10(31): 98–102.

MUDr. Ondřej Sobek, CSc.

Laboratoř pro likvorologii
a neuroimunologii
U Vojenské nemocnice 1 200
162 00 Praha 6 – Sítěšovice
ondrej.sobek@likvor.cz

